

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 315 912
A1

2

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 88118408.9

51 Int. Cl. 4: A61K 7/06

22 Anmeldetag: 04.11.88

30 Priorität: 12.11.87 DE 3738405

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
17.05.89 Patentblatt 89/20

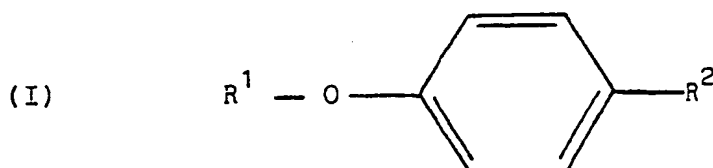
34 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: Henkel Kommanditgesellschaft auf
Aktien
Postfach 1100 Henkelstrasse 67
D-4000 Düsseldorf 1(DE)

72 Erfinder: Möller, Hinrich, Dr.
Haydnstrasse 27
D-4019 Monheim(DE)
Erfinder: Wallat, Siegfried, Dr.
Marie-Curie-Strasse 9
D-4019 Monheim(DE)

54 Sebosuppressive Zubereitungen.

57 Sebosuppressive Zubereitungen enthalten
a) eine oder mehrere antiseborrhoisch wirksame Verbindungen der Formel I



und

- b) eine oder mehrere synergistisch wirkende Verbindungen ausgewählt aus
(b1) Antioxidantien
(b2) antimikrobiellen Wirkstoffen
(b3) aliphatischen, verzweigten und/oder einfach oder mehrfach ungesättigten Alkoholen mit 8 - 26
C-Atomen.

EP 0 315 912 A1

Geeignete Verbindungen der Formel I sind Alkoxybenzylalkohole, Alkoxybenzoesäuren, Alkoxyphenylethansäuren, Alkoxyphenylpropansäuren, Alkoxyphenylzimtsäuren und deren Ester. Besonders geeignete Antioxydantien sind Tocopherole, tert. butylsubstituierte Phenole und Gallussäureester; bevorzugte antimikrobielle Wirkstoffe sind 1-Hydroxy-2-pyridone, 1-Hydroxy-2-pyridin-thione, Bis-(2-pyridyl-1-oxid)-disulfid und 1-(4-Chlorphenoxy)-1-(1-imidazolyl)-3,3-dimethyl-2-butanon; bevorzugte Alkohole sind Phytol und Farnesol.

Sebosuppressive Zubereitungen

Gegenstand der Erfindung sind topisch anzuwendende Zubereitungen zur Bekämpfung der übermäßigen Entwicklung von Hautfett und der dadurch hervorgerufenen Erkrankungen des seborrhoischen Formenkreises und zur Verringerung des fettigen, unästhetischen Aussehens der Haare und der Haut. Diese enthalten eine Kombination aus einem antiseborrhoisch wirksamem Alkyl-, Alkenyl- oder Alkylbenzyl-Arylether-Derivat und einer synergistisch wirksamen Verbindung, ausgewählt aus Antioxidantien, antimikrobiellen Wirkstoffen und aliphatischen C₈-C₂₀-Alkoholen.

Übermäßige Absonderungen der Talgdrüsen der Oberhaut können zu krankhaften Hautzuständen führen. In häufiger vorkommenden, leichteren Fällen stellen sie ein kosmetisches Problem dar, das sich durch fettiges Aussehen der Haare oder ein glänzend öliges Aussehen der Haut manifestiert. Die moderne Kosmetik ist daher bemüht, durch geeignete topisch anwendbare Zubereitungen die Sekretion der Talgdrüsen zu normalisieren und dem Haar und der Haut wieder ein ansprechendes Aussehen zu verleihen.

Obwohl bereits eine große Zahl von antiseborrhoisch wirksamen synthetischen Produkten vorgeschlagen wurde, besteht weiterhin ein Bedürfnis an Zubereitungen mit einer erhöhten Wirksamkeit bei niedrigen Anwendungskonzentrationen. Aufgabe der Erfindung ist es, antiseborrhoische Zubereitungen bereitzustellen, die gegenüber bekannten Präparaten eine verstärkte Wirkung, ohne nachteilige Nebenwirkungen auf den menschlichen Körper, haben.

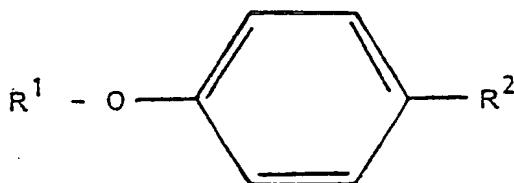
4-Alkoxy-benzylalkohole sind bereits in der deutschen Patentanmeldung DE-A 33 32 505, 4-Alkoxy-benzoesäureester und 4-Alkylbenzyloxybenzoesäureester in den deutschen Patentanmeldungen DE-A 31 21 064, DE-A 33 01 313 und DE-A 35 00 971 und 4-Alkoxy-benzoesäuren und deren Salze in den deutschen Patentanmeldungen DE-A 30 47 106 und DE-A 35 00 972 als antiseborrhoische Zusätze für kosmetische Zubereitungen vorgeschlagen worden.

Auch Antioxidantien und langkettige Alkohole mit 12 bis 26 C-Atomen sind bereits als antiseborrhoische Zusätze für kosmetische Zubereitungen aus DE-A 32 01 511 bekannt.

Es wurde nunmehr gefunden, daß sich die antiseborrhoische Wirkung der genannten Produkte durch Kombination in synergistischer Weise steigern läßt, d. h., daß die genannten Verbindungen in einer Konzentration, in der sie allein völlig oder nahezu völlig unwirksam sind, in Kombination miteinander sehr gute antiseborrhoische Wirkungen entfalten. Darüber hinaus wurde festgestellt, daß auch bestimmte antimikrobielle Stoffe, die als Antischuppenwirkstoffe bekannt sind, die antiseborrhoischen Wirkungen der 4-Alkoxy-benzylalkohole und 4-Alkoxy-benzoesäuren und deren Ester und Salze in synergistischer Weise steigern. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, sebosuppressive Zubereitungen mit sehr niedrigen Einsatzkonzentrationen - und damit stark verringertem Nebenwirkungs-Risiko - herzustellen, die sich auch für den Einsatz in Kosmetika eignen.

Gegenstand der Erfindung sind sebosuppressive Zubereitungen, enthaltend oder bestehend aus
(a) einer oder mehreren antiseborrhoisch wirksamen Verbindungen der Formel (I)

(I)



in der R¹ eine lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte, aliphatische oder cycloaliphatische Alkylgruppe mit bis zu 20 C-Atomen, eine Hydroxyalkylgruppe mit 2 bis 20 C-Atomen, eine Alkoxyalkylgruppe mit insgesamt 3 bis 20 C-Atomen oder eine Benzylgruppe ist, die am Ring durch ein Halogen, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 6 C-Atomen substituiert sein kann und R² eine Hydroxyalkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Gruppe -COOR³, -CH₂-COOR³, -CH₂-CH₂-COOR³ oder -CH=CH-COOR³ ist, worin R³ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Hydroxyalkylgruppe mit 2 bis 4 C-Atomen, eine Alkoxyalkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen in der Alkoxy- und 2 bis 4 C-Atomen in der Alkylgruppe oder Wasserstoff oder ein salzbildendes Kation ist und

(b) eine oder mehrere synergistisch wirkende Verbindungen, ausgewählt aus

(b1) Antioxidantien, bevorzugt aus der Gruppe der Tocopherole, der tert. butylsubstituierten Phenole und der Gallussäureester

(b2) antimikrobiellen Wirkstoffen, bevorzugt aus der Gruppe

1-Hydroxy-2-pyridone und deren Salze

1-Hydroxy-2-pyridin-thione und deren Salze

Bis-(2-pyridyl-1-oxid)-disulfid und deren Erdalkalisalz-addukte und

5 1-(4-Chlorphenoxy)-1-(1-imidazolyl)-3,3-dimethyl-2-butanon und

(b3) aliphatische, verzweigte und/oder einfach oder mehrfach ungesättigte Alkohole mit 8 bis 26 C-Atomen.

10 Die antiseborrhoisch wirksamen Verbindungen der Formel (I) sind weitgehend literaturbekannt, z. B. aus den genannten Patentanmeldungen DE-A 33 32 505, DE-A 31 21 064, DE-A 33 01 313, DE-A 35 00 971, DE-A 30 47 106 und DE-A 35 00 972. Soweit Verbindungen aus den genannten Druckschriften nicht bekannt sind, lassen sie sich nach den in diesen Druckschriften angegebenen Verfahren synthetisieren. Die p-Alkoxy-benzoesäure-methylester werden z. B. durch Alkylierung von p-Hydroxybenzoesäure-methylester
15 mit den Halogeniden der Formel R^1-X , worin X z. B. Chlor oder Brom ist, oder mit entsprechenden Sulfaten hergestellt. Die Hydroxyalkyl- und Alkoxyalkylester können dann aus den entsprechenden p-Alkoxybenzoesäure-methylestern durch Umesterung mit der jeweiligen Alkoholkomponente R^2-OH in Gegenwart alkalischer Katalysatoren, wie z. B. Natriumalkoholaten, hergestellt werden. Man kann auch umgekehrt zunächst die Veresterung der p-Hydroxybenzoesäure und danach die Alkylierung durchführen.

20 Analog zu den Alkoxybenzoesäure-Estern lassen sich auch die Alkoxyzimtsäureester, die p-Alkoxyphenyl-propionsäureester und die p-Alkoxyphenyl-ethansäureester aus den entsprechenden p-Hydroxyphenyl-carbonsäuremethylestern herstellen. Die freien Säuren, in welchen $R^3 =$ Wasserstoff ist, lassen sich aus den entsprechenden Methylestern leicht durch Verseifung (Hydrolyse) gewinnen. Durch Neutralisation mit Basen lassen sie sich in die Salze überführen, in welchen R^3 das salzbildende Kation ist.
25 Besonders gut geeignete, dermatologisch verträgliche Salze sind die Alkali- und Erdalkalimetallsalze; z. B. die Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Magnesiumsalze, aber auch die Ammonium- und Alkanolammoniumsalze, z. B. das Monoethanolammoniumsalz, das Isopropanolammoniumsalz oder das Triethanolammoniumsalz. Es sind aber auch Salze anderer Basen wirksam, soweit diese ausreichend dermatologisch verträglich sind.

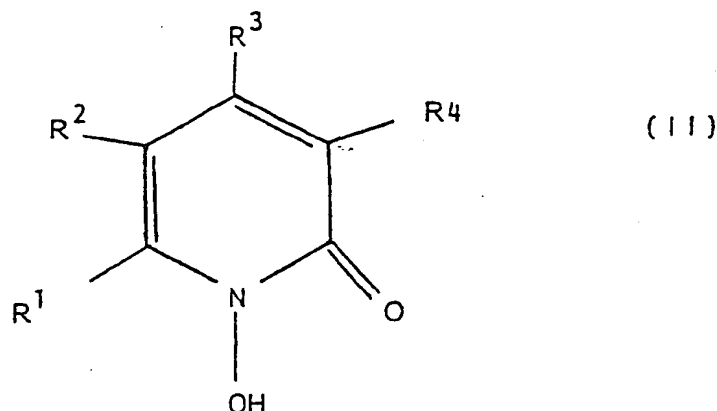
30 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welchen R^2 eine Hydroxyalkylgruppe ist, lassen sich nach literaturbekannten Verfahren aus den entsprechenden Carbonsäuremethylestern durch Reduktion mit komplexen Metallhydriden, z. B. mit Natriumborhydrid, Lithium-aluminium-hydrid oder mit Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid (Vitrider⁽²⁾) herstellen.

Als synergistisch wirkende, die antiseborrhoische Wirkung der Verbindungen der Formel (I) verstärkende Komponente (b) aus der Gruppe der Antioxidantien (b1) sind bevorzugt die Tocopherole und die tert.
35 butylsubstituierten Phenole geeignet. Von den Tocopherolen zeigen alle vier Homologen eine synergistische Wirkung, also das alpha-Tocopherol(5,7,8-Trimethyl-tocol), das beta-Tocopherol(5,8-Dimethyl-tocol), das gamma-Tocopherol(7,8-Dimethyl-tocol) und das delta-Tocopherol(8-Monomethyl-tocol) und die optischen Isomeren sowie die Razemate und die Acetate der genannten Tocopherole. Auch Tocopherolgemische, wie
40 sie z. B. aus pflanzlichen Samenölen isoliert werden und Tocotienole sind synergistisch wirksam. Von den tert. butylsubstituierten Phenolen eignen sich bevorzugt das 2,6-Di-tert. butyl-4-methylphenol, die isomeren 2- bzw. 3-tert.butyl-4-methoxyphenole sowie das tert. Butylhydrochinon.

Von den antimikrobiellen Wirkstoffen (b2) eignen sich besonders solche, die eine fungizide Wirkung gegen Pityrosporum ovale, den Sproßpilz, der als eine der Hauptursachen für die Bildung von Kopfschuppen gilt, aufweisen und deshalb als Wirkstoffe gegen Kopfschuppen geeignet sind. Bevorzugt eignen sich
45 hierfür vor allem Verbindungen vom Typ der 1-Hydroxy-2-pyridone der allgemeinen Formel (II)

50

55



worin R¹ für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 17 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 17 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl-alkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Cycloalkylreste durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, Aryl-, Aralkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Arylalkenyl mit Alkenyl von 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Aryloxyalkyl oder Arylmercaptoalkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzhydryl, Phenylsulfonylalkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Furyl oder Furylalkenyl mit Alkenyl von 2 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und worin die vorgenannten Arylreste durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Nitrogruppen, Cyangruppen oder Halogen substituiert sein können, R² Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkenyl- oder Alkynyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen oder den Benzylrest bedeutet, R³ für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl steht und R⁴ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Methoxymethyl, Halogen oder ein Benzylrest sein kann und/oder deren Salze.

Die Verwendung dieser Verbindungen als Antischuppen-Wirkstoffe ist aus DE-A 22 34 099 bekannt. Von den Verbindungen dieser Gruppe kommt dem 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon, dessen Monoethanolamin-Salz als OCTOPIROX^(R) oder PIROCTONE-OLAMINE im Handel erhältlich ist, besondere Bedeutung zu.

Weitere geeignete antimikrobielle Stoffe mit Antischuppen-Wirkung sind das aus DE-A 12 01 508 bekannte 1-Hydroxy-2-pyridinthion und dessen Salze, bevorzugt dessen Zinksalz, das aus DE-A 22 48 880 bekannte Bis-(2-pyridyl-1-oxid)-disulfid und dessen Addukte an Erdalkalimetallsalze, insbesondere die Addukte an Magnesiumsalze. Schließlich eignet sich auch das aus DE-A 24 30 039 bekannte 1-(4-Chlorphenoxy)-1-(1-imidazolyl)-3,3-dimethyl-2-butanon, welches unter der Handelsbezeichnung CLIMBAZOL^(R) erhältlich ist, als synergistisch wirksame Komponente (b).

Von den synergistisch wirkenden Alkoholen der Gruppe (b3) eignen sich vor allem die, welche verzweigt und/oder einfach oder mehrfach ungesättigt sind und 8 bis 26 C-Atome enthalten. Geeignete verzweigte Alkohole sind z. B. Isononylalkohol, Isotridecylalkohol, 2-Hexyl-decanol, 2-Octyl-dodecanol, Isooctadecylalkohol, 2-(1,3,3-Trimethylbutyl)-5,7,7-trimethyloctanol, 2-Methyl-undecanol, 2-Methyl-tetradecanol, Oleylalkohol, Linoleylalkohol. Bevorzugt eignen sich verzweigte, einfach oder mehrfach ungesättigte Terpenalkohole wie z. B. Farnesol, Phytol, Geraniol, Nerol, Nerolidol und Isophytol.

Besonders gut ausgeprägt ist der Synergismus zwischen (a) der antiseborrhoischen Verbindung der Formel (I) und der synergistisch wirkenden Verbindung (b) in Zusammensetzungen, in welchen in der antiseborrhoisch wirksamen Verbindung der Formel (I) R¹ eine verzweigte, eine cycloaliphatische und/oder eine einfach oder mehrfach ungesättigte Alkylgruppe mit 8 bis 20 C-Atomen und R² eine Gruppe -CH₂OH, -COOR³, -CH₂-COOR³, CH₂-CH₂-COOR³ oder -CH=CH-COOR³ ist, worin R³ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, Wasserstoff oder ein salzbildendes Kation ist.

Besonders bevorzugt ist R¹ eine Isononyl-, Isotridecyl-, 3-Cyclohexyl-propyl-, 4-(1,3,3-Trimethyl-2-cyclohexyl)-2-butyl-cyclohexylmethyl-, Phityl-, Farnesyl- oder Geranyl-Gruppe.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind erfindungsgemäße Zubereitungen, in welchen die synergistisch wirksame Verbindung (b) ausgewählt ist aus

(b1) D-alpha-Tocopherol, D,L-alpha-Tocopherol, Tocopherolgemischen und 2,6-Di-tert.butyl-4-methylphenol

(b2) 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon oder dessen Salzen

(b3) Phytol und Farnesol.

Die antiseborrhoisch wirksamen Verbindungen der Formel (I) werden bevorzugt in einer Menge von 0,0001 bis 0,5 Gew.-% in die erfindungsgemäßen Zubereitungen eingesetzt. Durch die Kombination mit der synergistischen Komponente (b) wird aber in vielen Fällen bereits bei 0,0001 bis 0,1 Gew.-% der Verbindungen der Formel (I) eine gute Wirkung erzielt. Die synergistisch wirksamen Verbindungen (b), die allein auch bei höheren Konzentrationen keine nennenswerten antiseborrhoischen Wirkungen aufweisen, werden in die erfindungsgemäßen Zubereitungen in einer Menge von 0,001 bis 1,0 Gew.-%, bevorzugt von 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zusammensetzung, eingesetzt. Das Gewichtsverhältnis von antiseborrhoisch wirksamen Verbindungen (a) der Formel (I) zu Synergisten (b) beträgt in den erfindungsgemäßen Zubereitungen bevorzugt 1 : 5 bis 1 : 50.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen aus einer antiseborrhoisch wirksamen (a) Verbindung der Formel (I) und einer erfindungsgemäßen synergistischen Komponente (b) besitzen eine ausgeprägte sebosuppressive Wirkung bei außerordentlich niedrigen Anwendungskonzentrationen der Einzelkomponenten. Sie sind darüber hinaus ausgezeichnet haut- und schleimhautverträglich und lassen sich problemlos in die unterschiedlichsten pharmazeutischen und kosmetischen Träger einarbeiten.

Als kosmetische Träger eignen sich alle für die Aufbringung auf die Haare oder die Haut geeigneten Zubereitungen. Für die Hautbehandlung eignen sich insbesondere wäßrige oder alkoholische Lösungen, tensidhaltige Lotionen, Öle, Salben, Emulsionen, Cremes, Gele und Stiftpräparate. Für die Haarbehandlung eignen sich besonders Haarwässer, Haarshampoos, Haarkuren, Haarspülungen und Haarsprays. Wegen der besonderen kosmetischen Probleme, die durch fettendes Haar verursacht werden, stellen die haarkosmetischen Zubereitungen besonders bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung dar.

Die wichtigsten Komponenten üblicher kosmetischer Träger sind

- Ölkomponenten, z. B. Paraffinöl, Pflanzenöle, Fettsäureester, Squalan, Fettalkohole, 2-Octyldodecanol,
- Fette und Wachse, z. B. Walrat, Bienenwachs, Montanwachs, Paraffin, Cetylstearylalkohol,
- Emulgatoren, z. B. Fettsäurepartialglyceride, Fettsäure-Sorbitan-partialester und deren Ethoxylate, Seifen, Fettalkoholsulfate, Fettalkoholpolyglycolether, Alkylphosphate,
- Waschrohstoffe, insbesondere Aniontenside, z. B. Fettalkoholpolyglycol ethersulfate, Fettalkoholsulfate, Alkylphenolsulfonate, Alkylsulfonate, Sulfobernsteinsäureester, Acyltauride, Acylisethionate und Acylsarkosine, ampholytische Tenside, z. B. N-Alkylglycin, N-Alkylaminopropionsäure, N-Alkylaminobuttersäure mit 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe, zwitterionische Tenside, z. B. N-Alkyl(C₃-C₁₈)-N,N-dimethylammoniumglycinat oder N-Kokosacylaminopropyl-N,N-dimethylammoniumglycinat und nichtionogene Tenside, z. B. Fettalkoholpolyglycolether, Alkylphenolpolyglycolether, Fettsäurepolyglycolester, Aminoxid-Tenside, Fettsäurealkanolamide und deren Ethoxylate und kationische Tenside, z. B. Alkyl(C₁₂-C₁₈)trimethylammoniumchlorid, Lauryldimethylbenzylammoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid, Distearyltrimethylammoniumchlorid
- niedere Alkohole wie z. B. Ethanol, Isopropanol,
- mehrwertige Alkohole wie z. B. Ethylenglycol, Propylenglycol, Glycerin,
- Wasser und Hilfsstoffe wie z. B. Duftstoffe, Konservierungsmittel, Puffersubstanzen, Verdickungsmittel, Farbstoffe und Trübungsmittel.

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand näher erläutern:

Beispiele

1. Prüfung und Bewertung der antiseborrhoischen Wirkung Grundlage

Der Test geht von der Beobachtung aus, daß männliche Ratten ein bräunliches Hautfett absondern, so daß die mehr oder weniger starke Fettigkeit der Haut visuell gut als Hautbräunung beurteilt werden kann. Daß es sich bei der Bräunung um Hautoberflächenfett handelt, ist daran zu erkennen, daß junge weibliche Ratten sowie männliche Ratten nach dem Waschen mit Tensidlösungen oder mit Lipidlösungsmitteln oder auch männliche Ratten, die systemisch mit Östrogen behandelt wurden, nur die normale helle, rosafarbene Haut nach dem Scheren aufweisen. Parallel dazu sind aus den abgeschnittenen Haaren nur noch sehr geringe Lipidmengen zu extrahieren (vgl. hierzu auch J. Soc. Cosmet. Chem. 34, 127 bis 135 (1983)).

Durchführung

Als Versuchstiere dienten männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 220 bis 230 g zu Versuchsbeginn.

5 Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurden die Prüfsubstanzen in den in Tabelle 1 angegebenen Konzentrationen in Ethanol/Aceton (1 : 1) gelöst und jeweils 6 Ratten halbseitig auf das Rückenfell gepinselt. Die andere Seite wurde nur mit dem Lösungsmittel behandelt.

10 Während der Versuchsdauer von 14 Tagen wurde an insgesamt 9 Tagen einmal appliziert. Zur weiteren Kontrolle diente eine Gruppe von 6 Ratten, die beidseitig nur mit dem Lösungsmittel behandelt wurden. Am Ende des Versuchs wurden die Tiere am Rücken und an den Flanken geschoren und von einem Beurteilerpanel (6 Personen) unabhängig unter Doppelblindbedingungen visuell abgemustert. Dabei wurde der Bräunungsgrad auf dem Rücken der Ratten als Maß für den Hautfettbelag visuell beurteilt.

15 Bewertung

Als 1. Kriterium wurde der Unterschied zwischen rechter und linker Seite gewertet, wobei pro Beurteiler und Tier jeweils 1 Punkt zu vergeben war, und zwar in der Weise, daß die

20

dunklere Seite	mit 1 Punkt
hellere Seite	mit 0 Punkten und
bei Gleichheit beide Seiten	mit 0,5 Punkten

25 Benotet wurden.

Signifikante Differenzen zwischen nur mit dem Lösungsmittel behandelter und mit Prüflösung behandelter Seite nach dieser Bewertungsmethode zeigen die lokale Wirksamkeit einer Substanz an.

Als 2. Kriterium wurden außerdem noch die Intensitätsunterschiede der Brauntöne nach folgender Skala bewertet:

30

3 Punkte	stark braun
2 Punkte	mittel braun
1 Punkt	schwach braun
0 Punkte	keine Braunfärbung.

35

40 Nach dieser Bewertungsmethode werden die Punktsommendifferenzen zwischen den unbehandelten Kontrolltieren und jeweils den behandelten und unbehandelten Seiten (P) der Versuchstiere gebildet, wobei wiederum signifikante Differenzen zwischen Kontrolltieren und der behandelten Seite der Versuchstiere die Wirkung einer Substanz deutlich machen.

Prozentuale Sebumreduktion

45 Die Sebumreduktion errechnet sich aus der Punktedifferenz in der Weise, daß man den Quotienten aus der Punktedifferenz P und der Punktezahl für die Kontrollgruppe P_k bildet und den erhaltenen Wert in % angibt.

50

$$\text{Sebumreduktion} = \frac{P}{P_k} \cdot 100 \quad (\%)$$

55

Tabelle I

	Konz.	Prozentuale Sebumreduktion
Decyloxybenzylalkohol	0,01	0
Dodecyloxybenzylalkohol	0,01	0
Isononyloxybenzylalkohol	0,005	31
Isononyloxybenzylalkohol	0,002	0
Isononyloxybenzoesäure	0,02	27
Isononyloxybenzoesäure	0,01	0
Isotridecyloxybenzoesäure	0,002	10
Isotridecyloxybenzoesäure	0,001	0
Cyclohexylpropoxy-benzoesäure	0,005	0
D-alpha-Tocopherol	0,1	0
D,L-alpha-Tocopherol	0,05	0
2,6-Di-tert.butyl-4-methylphenol	0,1	0
Octopirox ^(R)	0,1	46
Octopirox ^(R)	0,05	0
Phytol	0,05	26
Phytol	0,02	0
Farnesol	0,1	0

Tabelle II

Beispiele	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Decyloxybenzylalkohol	-	-	0,01	-	-	-	-	-	-	-
Dodecyloxybenzylalkohol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Isononyloxybenzylalkohol	-	0,005	-	-	-	-	0,005	0,002	-	-
Isononyloxybenzoesäure	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,01
Isotridecyloxybenzoe- säure	-	-	-	0,002	0,002	0,001	-	-	-	-
Cyclohexylpropoxy- benzoesäure	0,005	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D-alpha-Tocopherol	0,1	-	-	0,02	0,02	0,1	-	-	-	-
D,L-alpha-Tocopherol	-	0,05	-	-	-	-	-	-	-	-
2,6-DI-tert.butyl-4- methylphenol	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-
Octopirox (R)	-	-	-	-	-	-	0,1	0,05	0,1	0,05
Phytol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Farnesol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prozentuale Sebum- reduktion	32	41	26	45	29	26	75	46	89	59

Tabelle II (Fortsetzung)

Beispiele	11	12	13	14	15	16	17	18
Decyloxybenzylalkohol	-	-	-	-	-	-	-	-
Dodecyloxybenzylalkohol	-	0,01	-	-	-	-	-	-
Isononyloxybenzylalkohol	-	-	0,002	-	-	-	-	-
Isononyloxybenzoesäure	-	-	-	-	-	-	-	-
Isotridecyloxybenzoe- säure	0,002	-	-	0,002	0,002	0,001	0,001	0,0005
Cyclohexylpropoxy- benzoesäure	-	-	-	-	-	-	-	-
D-alpha-Tocopherol	-	-	-	-	-	-	-	-
D, L-alpha-Tocopherol	-	-	-	-	-	-	-	-
2,6-Di-tert.butyl-4- methylphenol (R)	-	-	-	-	-	-	-	-
Octopirox	0,05	-	-	-	-	-	-	-
Phytol	-	0,05	0,02	0,05	0,02	0,02	-	-
Farnesol	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1
Prozentuale Sebum- reduktion	28	48	33	40	97	83	77	18

2. Rezepturbeispiele

2.1 Shampoo für fettendes Haar

Texapon ^(R) N 25 (1)	40 Gew.-%
Comerplan ^(R) KD (2)	3
4-Isononyloxy-benzoesäure	0,04
D,L-alpha-Tocopherol	0,2
Bronidox ^(R) L (3)	0,2
Wasser	ad 100

10 2.2 Schnellhaarkur-Emulsion

Cetylalkohol	3,0 Gew.-%
Dehyquart ^(R) A (4)	2,0
4-Isotridecyloxy-benzoesäure	0,004
2,6-Di-tert.butyl-4-methylphenol	0,2
Citronensäure	1,0
Wasser	ad 100

2.3 Schnellhaarkur, klar

Cetiol ^(R) HE (5)	20,0 Gew.-%
Cetylpyridiniumchlorid	5,0
Glycerin	5,0
4-Dodecyloxy-benzylalkohol	0,05
Octopirox ^(R)	0,1
Isopropanol	ad 100

35 2.4 Haarwasser

Cetiol ^(R) HE (5)	2,0 Gew.-%
Birkenextrakt	1,0
4-Isononyloxy-benzoesäure	0,02
Octopirox ^(R)	0,1
Isopropanol	30,0
Wasser	ad 100

45 2.5 Hautemulsion O/W

Cutina ^(R) MD (6)	7,0 Gew.-%
Eumulgin ^(R) B1 (7)	3,0
Cetiol ^(R) SN (8)	10,0
Myritol ^(R) 318 (9)	10,0
4-Isononyloxy-benzoesäure	0,01
Phytol	0,05
Wasser	ad 100

2.6 Hautcreme O/W

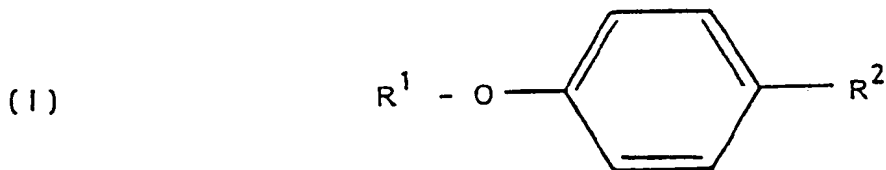
Cutina ^(R) MD (6)	17 Gew.-%
Eumulgin ^(R) B1 (7)	3
Eutanol ^(R) G (10)	11
Myritol ^(R) 318 (9)	6
Karottenöl CLR	3
4-Isotridecyloxy-benzoesäure	0,002
Farnesol	0,02
Wasser	ad 100

Die in den Rezepturbeispielen verwendeten Handelsnamen haben folgende Bedeutung:

(1) Texapon ^(R) N	28%ige wäßrige Lösung von Alkyl-(C ₁₂ -C ₁₄)poly(2
25:	EO)glycoethersulfat-Na-Salz (Henkel KGaA)
(2)	Kokosfettsäurediethanolamid (Henkel KGaA)
Comerplan ^(R) KD:	
(3) Bronidox ^(R) L:	5-Brom-5-nitro-1,3-dioxan (10%ige Lösung in
	1,2-Propyenglycol) (Henkel KGaA)
(4)	Cetyltrimethylammoniumchlorid (25%ige Lösung in
Dehyquart ^(R) A:	Wasser) (Henkel KGaA)
(5) Cetiol ^(R) HE:	Polyol-Fettsäureester (CTFA-Bezeichnung:
	PEG-7-Glyceril-Cocoate) (Henkel KGaA)
(6) Cutina ^(R) MD:	Palmitin/stearinsäure-mono/diglycerid (Henkel KGaA)
(7)	Cetyl/stearylalkohol + 12 Mol Ethylenoxid (Henkel
Eumulgin ^(R) B1:	KGaA)
(8) Cetiol ^(R) SN:	Cetyl/stearyl-isononanoat (Henkel KGaA)
(9) Myritol ^(R) 318:	Caprylcaprinsäure-triglycerid (Henkel KGaA)
(10) Eutanol ^(R) G:	2-Octyldodecanol (Henkel KGaA)
(11) Octopirox ^(R) :	1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon,
	Monoethanolammonium-Salz (Hoechst AG)

Ansprüche

1. Sebosuppressive Zubereitungen, enthaltend oder bestehend aus
(a) einer oder mehrerer antiseborrhoisch wirksamer Verbindungen der Formel (I)



in der R¹ eine lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte, aliphatische oder cycloaliphatische Alkylgruppe mit bis zu 20 C-Atomen, eine Hydroxyalkylgruppe mit 2 bis 20 C-Atomen, eine Alkoxyalkylgruppe mit insgesamt 3 bis 20 C-Atomen oder eine Benzylgruppe ist, die am Ring durch ein Halogen, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 6 C-Atomen substituiert sein kann und R² eine Hydroxyalkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Gruppe -COOR³, -CH₂-COOR³, -CH₂-CH₂-COOR³ oder -CH=CH-COOR³ ist, worin R³ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Hydroxyalkylgruppe mit 2 bis 4 C-Atomen, eine Alkoxyalkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen in der Alkoxy- und 2 bis 4 C-Atomen in der Alkylgruppe oder Wasserstoff

oder ein salzbildendes Kation ist und

(b) eine oder mehrere synergistisch wirkende Verbindungen, ausgewählt aus

(b1) Antioxidantien, bevorzugt aus der Gruppe der Tocopherole, der tert. butylsubstituierten Phenole und der Gallussäureester

5 (b2) antimikrobiellen Wirkstoffen, bevorzugt aus der Gruppe 1-Hydroxy-2-pyridone und deren Salze 1-Hydroxy-2-pyridin-thione und deren Salze Bis-(2-pyridyl-1-oxid)-disulfid und deren Erdalkalisalz-addukte und

1-(4-Chlorphenoxy)-1-(1-imidazolyl)-3,3-dimethyl-2-butanon und

(b3) aliphatische, verzweigte und/oder einfach oder mehrfach ungesättigte Alkohole mit 8 bis 26 C-Atomen.

10

2. Sebosuppressive Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in den antiseborrhoisch wirksamen Verbindungen der Formel (I) R¹ eine verzweigte, eine cycloaliphatische und/oder einfach oder mehrfach gesättigte Alkylgruppe mit 8 bis 20 C-Atomen und R² eine Gruppe -CH₂OH, -COOR³, -CH₂-COOR³, -CH₂-CH₂-COOR³ oder -CH=CH-COOR³ ist, worin R³ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen,

15 Wasserstoff oder ein salzbildendes Kation ist.

3. Sebosuppressive Zubereitungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die synergistisch wirksame Verbindung ausgewählt ist aus

(b1) D-alpha-Tocopherol, D,L-alpha-Tocopherol, Tocopherolgemischen, 2,6-Di-tert.butyl-4-methylphenol

20

(b2) 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon oder dessen Salzen

(b3) Phytol und Farnesol.

4. Verwendung von Zubereitungen nach den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Behandlung seborrhoischer Erkrankungen oder kosmetischer Präparate zur Pflege der Haut und des Haars, dadurch gekennzeichnet, daß man (a) die Verbindungen der Formel (I) und die synergistisch wirkenden Verbindungen (b) in einen dermatologisch verträglichen Träger einarbeitet.

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 88 11 8408

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
D, X	WO-A-8 302 390 (HENKEL KG) * Seiten 10,11; Ansprüche 1-6; & DE-A-3 201 511 ---	1-4	A 61 K 7/06
X	EP-A-0 140 033 (HENKEL KG) * Seite 15, Zeilen 10-21; Beispiel 3 * & DE-A-3 332 505 (Kat. D,X) ---	1-4	
X	EP-A-0 191 285 (HENKEL AG) * Seite 12, Zeilen 9-20; Beispiel "Hautcreme" * & DE-A-3 500 971 (Kat. D,X) ---	1-4	
A	DE-A-1 467 955 (H. JANISTYN) -----	1-4	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 16-02-1989	Prüfer BRINKMANN C.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EPF FORM 150 (3.82 (P040))

THIS PAGE BLANK (UPTO)

THIS PAGE BLANK (UPTO)